



TITLE:

前立腺癌の薬物療法における臨床 効果判定基準について

AUTHOR(S):

赤座, 英之; 宇佐美, 道之; 古武, 敏彦; 松村, 陽右; 森山, 信男; 今井, 強一; 布施, 秀樹; ... 山中, 英寿; 松本, 恵一; 島崎, 淳

CITATION:

赤座, 英之 ...[et al]. 前立腺癌の薬物療法における臨床効果判定基準について. 泌尿器科紀要 1987, 33(6): 894-904

ISSUE DATE:

1987-06

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/119164>

RIGHT:

前立腺癌の薬物療法における臨床効果判定基準について

前立腺癌臨床効果判定基準研究グループ（主任：島崎 淳）

赤座 英之¹⁾・宇佐美道之²⁾・古武 敏彦²⁾・松村 陽右³⁾森山 信男¹⁾・今井 強一⁴⁾・布施 秀樹⁶⁾・井坂 茂夫⁶⁾山中 英寿⁴⁾・松本 恵一⁵⁾・島崎 淳⁶⁾RESPONSE CRITERIA FOR PROSTATIC CANCER TREATED
WITH CHEMOTHERAPY OR ANTIANDROGENIC THERAPY

Hideyuki AKAZA, Michiyuki USAMI, Toshihiko KOTAKE, Yosuke MATSUMURA,

Nobuo MORIYAMA, Kyoichi IMAI, Hideki FUSE, Shigeo ISAKA,

Hidetoshi YAMANAKA, Keiichi MATSUMOTO and Jun SHIMAZAKI

*Study Group of Response Criteria for Prostatic Cancer Treatment**(Director: Prof. J. Shimazaki)*

The efficacy of cytotoxic agents in the treatment of prostatic cancer is difficult to evaluate because objective, measurable lesions, such as lung, liver, skin, subcutaneous and nodal metastasis are often not found. However, most of the patients with advanced prostatic cancer have bone involvement and elevated serum acid-phosphatase in addition to the primary tumor. Exact clinical trials on such cases, especially phase II studies can not be performed without appropriate evaluations of these three parameters. The criteria of these three parameters offered by various study groups are reviewed and the relevant response criteria are proposed. A stable category was thought to be useful to evaluate the efficacy on the patients with progressing disease. In our proposal, overall assessment of response involves all objective parameters including these three parameters as well as both measurable and unmeasurable disease described in the WHO handbook for reporting results of cancer treatment.

Key words: Prostatic cancer, Response criteria, Chemotherapy, Antiandrogenic therapy

緒 言

近年の悪性腫瘍，特に進行癌に対する治療薬剤やそれらの併用療法の開発の著しい増加に伴い適格な臨床効果判定基準の必要性が高まってきた。Karnofskyの判定法¹⁾に始まり1979年には，WHOによりHandbook for reporting results of cancer treatment²⁾が発表されたが，このWHO案は，現在では国際的に広く用いられている。

本邦においては，1977年に小山・斉藤班による固型がん化学療法直接効果判定基準（案）³⁾が提唱され，多くのphase II studyに用いられている。この判定基準は，おおむね，WHOの基準とも一致しており，施設間および各国間の治療成績を比較するうえで有用と考えられる。しかしながら，これらの判定基準は全科領域に共通することを目的に作製された反面，実際に臨床的研究に用いる場合には，その科領域の特殊性を考慮に入れた基準の改変および補充が必要である⁴⁾。

前立腺癌を対象としたphase II studyの場合，その遠隔転移部位の約90%が骨である点⁵⁾また，治療上の観点から原発巣を手術的に摘除しない症例が少なくなく，この場合，原発巣をも評価の対象病変としなければならない点，および，血清中の腫瘍マーカーとされるacid phosphatase（以後APと略す）やprostatic acid phosphatase（以後PAPと略す）をどの

¹⁾ 東京大学 ²⁾ 大阪府立成人病センター

³⁾ 岡山大学 ⁴⁾ 群馬大学 ⁵⁾ 国立ガンセンター

⁶⁾ 千葉大学泌尿器科

本論文は，厚生省班会議「60—21；進行病期における化学内分泌療法を主とする集学的治療法の研究」にて論議された内容をまとめたものである。

Table 1. WHO handbook for reporting results of cancer treatment

Definitions of objective Response					
	CR	PR	NC	PD	
Measurable disease	The disappearance of all known disease, determined by 2 observations not less than 4 wks apart.	50% or more decrease, 2 observations not less than 4 wks apart. no new lesion.	Decrease <50% Increase <25%	Increase >25% or new lesion.	
		*Unidimensional 30% or more decrease *Koyama-Saito Group Japan ³⁾	*MR ①25%< Decrease <50% continue for over 4 wks. ②50%< Decrease <100% does not continue for over 4 wks. No significant change for at least 4 wks. Stable disease Decrease <50% Increase <25%	③Increase >50% ④EORTC ⁷⁾	
Unmeasurable disease	Complete disappearance of all known disease for at least 4 wks	Estimated decrease 50% or more for at least 4 wks.		Increase >25% or new lesion.	
Bone Metastases	Complete disappearance X-ray or scan at least 4 wks.	Partial decrease in size of lytic lesions, recalcification of lytic lesion, or decreased density of blastic lesions for at least 4 wks.	more than 8 wks.	Increase in size or new lesion.	

ように取り扱うかが重要な課題である。前立腺癌の取り扱いについては、1985年に日本泌尿器科学会と同病理学会が規約を作製⁶⁾したが、ここでは、治療に対する効果判定基準は論じられておらず、何らかの統一基準の作製が急務であると思われる。

本稿は、これらの問題点に重点を置き各国の研究グループが、実際に使用している代表的な前立腺癌効果判定基準を吟味しつつ、さらに、共通性が高く、各施設間での成績の客観的な比較が可能な判定基準を模索するものである。

対象病変の分類および奏効度の表現

小山・斉藤班²⁾およびWHO²⁾の基準によれば、対象病変として、1) 測定可能病変 (measurable disease) 2) 測定不能または、測定困難であるが評価可能な病変 (unmeasurable disease) に大別されており、前者はさらに二方向測定可能病変 (bidimensionally measurable) および一方向測定可能病変 (uni-dimensionally measurable) に細分される。WHOの基準²⁾では、さらに骨転移巣が別項として取り扱われているが、小山・斉藤班の基準²⁾では骨病変は評価可能病変の1例として扱われているにすぎない。後述するように、前立腺癌の効果判定には、骨転移の評価が不可欠である点、および、その評価の方法の特殊性を考慮すると、別項としてその評価法を規定すべきであろう。Table 1にWHO基準²⁾の奏効度の定義 (definition of objective response) をまとめた。小山・斉藤班の定義もほぼ同様であるが、新たにMR (minor response) を提案し、その可否を症例の蓄積による検討にゆだねている。また、特にヨーロッパの研究グループにて多用されているEORTC⁷⁾や

British Prostate Group⁸⁾の定義では、progressive disease (PD)の定義が、50%以上の腫瘍病変の増大となっており、前2者の25%以上の増大とは、異なっている。一般に測定可能病変である軟部組織病変を評価対象病変とした場合は、WHOや小山・斉藤班の基準が適応となるわけであるが、ここで評価に適した病変についてその大きさの点から、もう少し深く掘りさげる必要がある。Oosteromら⁹⁾によれば、各種診断方法の測定限界を考慮した場合、治療前の評価病変の大きさはTable 2に示すごとくである必要がある。現在実際に用いられている基準のほとんどは、この点が明確にされておらず、今後さらに正確な効果の判定を行なうためには、十分に検討すべき事項であると思われる。

次に、前立腺癌の効果判定上、特に重要な原発巣、骨転移巣およびPAまたは、PAPの扱い方について考察し、さらに、NPCP¹⁰⁾にて提唱され用いられているstable diseaseの意義について論をすすめ、最後にsubjective responseおよび総合効果判定法と奏効期間について述べることにする。

原発巣の評価法

前立腺癌においては原発巣や骨転移巣の正確な計測法が開発されておらず、これらの病変を除外し、他の測定可能病変のみを対象としたphase II studyの試みも報告¹¹⁾されているが、これには、多くの前立腺癌症例の中で、一部の特殊な症例のみの評価でありこれをもって前立腺癌一般を論ずるには、無理があるとの反論¹²⁾が少なくない。多くの研究グループでは前立腺原発巣を測定可能病変として扱っているが^{7,13-16)}、Paulsonら⁵⁾は、測定が不確実との理由から原発巣病

Table 2. Suitable lesions for the assessment of response⁹⁾.
(Bidimensional measurable disease)

a) Lymph nodes	Single or multiple, measurable by physical examination or CT scan, <u>larger than 25mm.</u>
b) Cutaneous and sub-cutaneous masses	These should be also be <u>at least 25mm diameter</u> to obtain an optimal response measurement.
c) Pulmonary metastases	: Seen on X-ray these should be <u>at least 10mm diameter.</u> For hilar and mediastinal mass measurement, CT or tomography is essential and masses should be <u>at least 25mm across.</u>
d) Liver metastasis	CT or Ultrasonography. Only masses of <u>greater than 30mm</u> can be repeatedly evaluated.
e) Abdominal and Pelvic masses	These should be measured by CT scan and should be <u>at least 25mm in diameter.</u>

Table 3. Response criteria of primary tumor (1).

NPCP ¹⁴⁾	Same as other measurable lesions (Not specified)
EORTC ⁷⁾	<div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="font-size: 3em; margin-right: 10px;">{</div> <div> CR : Absence of any clinically detectable tumor in the prostate. PR Decrease of 50% or more of the product of the 2 largest perpendicular diameters of the primary lesion. No Change Change of less than 50% at least 6 months. </div> </div>
Küss. R. ¹⁵⁾	Objective response Decreased at least 50% of prostatic tumor mass as estimated on rectal examination.

Table 4. Response criteria of primary tumor (2).
原発巣の効果判定基準(直腸内触診による大きさや硬さ)

原発巣の大きさ：	
著	効—90%以上の縮小
有	効—50%以上90%未満の縮小
やや有効	効—25%以上50%未満の縮小
無	効—25%未満の縮小、不変～増大
原発巣の硬さ(周囲への浸潤を含む)	
著	効—殆んど軟化、扁平、平滑化。明らかな浸潤がみられない
有	効—全体として軟化、扁平、平滑化しているが一部に弾性硬、僅かに凹凸不平の個所が残っている。浸潤が多少とも残存
やや有効	効—全般的に硬さが減少しているが弾性硬、扁平化も不十分でかなり凹凸不正がみられる。浸潤が相当残っている
無	効—硬さ、不正などの減少僅か、不変～増大

志田班²⁹⁾

原 発 巣 の 分 類	0	正 常
	1	直腸表面からよくわかる不規則な石のような硬さのある小さな病変
	2	前立腺内に深く浸潤した石のような硬さのある病変
	3	片側の前立腺全体に浸潤がある病変
	4	前立腺全体に広がった病変

Zoladex study Group²⁴⁾

変の評価を除外した評価を試みている。患者の生存期間は、原発巣の有無に左右されることが比較的少なく phase III study のように生存率を中心に評価する場合は、この考えも妥当であろう。また、Yagoda は7年前に発表した報告¹¹⁾の中で、当時では測定不可能とすべき原発巣も超音波断層法や CT などの利用で、測定可能病変になり得ることを示唆している。原発巣を計測する手段としては、現時点では触診、尿道造影、CT、NMR、超音波断層法が有用である。触診は、その所見の再現性および記載法に問題があるが、癌病変の存在を触知するには、非常に鋭敏¹⁷⁾である。一方、CT、超音波断層法は、前立腺全体の断面積の変化を二方向測定病変として計測することが可能であ

るが、癌病変そのものの質的および定量的計測となると未だ確実ではない¹⁸⁾。尿道造影法による計測は一方方向測定と言えよう。Table 3, 4 に、主な研究グループの効果判定基準をまとめて示した。これらの状況を考慮し、ここでは、1) 前立腺を測定可能病変として扱う。2) 病変の測定方法では、触診、逆行性尿道造影にて測定した場合は一方方向測定病変とし、CT、NMR、超音波断層法にて測定した場合は二方向測定病変とし、別々に記載すること。また、複数の方法で経過を観察した場合は、それらを併記する。3) 効果の判定は大略小山・斉藤班の取り扱い基準³⁾による。ただし、後述するように、奏効度判定時点では奏効期間を判定の要素としない。即ち CR (complete response) ; 対象病変の臨床上完全な消失をみた場合、PR (partial response) ; 二方向測定病変では、腫瘍の長径と同一平面上でそれに直交する最大径の積を求め、これが50%以上縮小した場合、また、一方方向測定病変では、病変の長径を計測し、それが30%以上縮小した場合、NC; (no change) 二方向測定病変が50%未満、または、一方方向測定病変が30%未満の縮小か、それぞれの病変の25%未満の増大にとどまる場合。PD (progressive disease) ; 病変が25%以上の増大を示した場合、とする。(WHO²⁾の基準もほぼ小山・斉藤班³⁾のそれと同様であるが、一方方向測定病変の判定基準を別に取りきめている点で、小山・斉藤班³⁾の方が優っていると言える。) 4) 効果の判定は必ず同一の測定法で得た計測値の間で行なう。複数の測定法を用い、複数の効果の判定結果を得た場合は、そのすべてを記載し、後に述べる、病変が複数臓器にわたる場合の総合効果判定の際には、そのうちで最良のものをを用いることとする。ここで触診による病変縮小率の測定基準についてであるが、Table 4 に示したような基準化の試みがあるが、そのいずれもが満足のいくものではなく、ここでは T 分類、stage 分類などを複合⁶⁾して熟練した泌尿器科医の判断によって縮小率を判定することと設定する。今後、客観的な触診所見の

Table 5. Response criteria of bone metastases (1).

<u>Criteria for PR</u>	
NPCP ²⁰⁾	<ul style="list-style-type: none"> • Recalcification of ≥ 1 of any osteolytic lesions. • Reduction by 50% in the number of increased uptake area on the bone scan. • AP must return to normal. <p>★ Increase of AP or Al-P alone is not an indication of progression.</p>
EORTC ⁷⁾	<ul style="list-style-type: none"> • Recognizable decrease in activity shown on at least 2 successive scans.
WHO ²⁾	<ul style="list-style-type: none"> • Partial decrease in size of lytic lesions, recalcification of lytic lesions, or decreased density of blastic lesions for at least 4 weeks. <p>★ Bone compression or fracture and its healing should not be used as the sole indicator for evaluation of therapy.</p>

Table 6. Response criteria of bone metastases (2).

<u>Criteria for PR</u>	
Jones, MA ²⁵⁾	<ul style="list-style-type: none"> • Return of elevated AP to normal • Recalcification of osteolytic lesions on plain radiography. • Objective improvement in isotope bone scan appearances.
Zoladex Study Group ²⁴⁾	<ul style="list-style-type: none"> • Decreased osteoblastic lesions on X-ray or bone scan. • Decreased osteolytic lesions on X-ray. • Return of elevated PAP to normal
Any one of them without sign of PD.	

Table 7. Response criteria of bone metastases (3).

Citrin, D.L. ¹⁹⁾	Measurement by the bone scan image with a digital model.
	<p>Bone scan Measure area of involvement</p> <p>Response (R) $\geq 50\%$ reduction compared with initial study</p> <p>No change (NC) $< 50\%$ reduction or $< 25\%$ increase</p> <p>Progression (PD) $\geq 25\%$ increase</p>
Kuss, R. ¹⁵⁾	<p>The presence, progression or disappearance of bone scan or radiological evidence.</p> <p>Apparent partial regression of lesions indicated by bone scan or radiological survey was not accepted as an objective criterion since other imprecisely assessable factors may influence the appearances.</p>

記載法が検討されるべきと思われる。

骨転移巢の評価法

前立腺癌においては、その遠隔転移部位の約90%が骨⁵⁾であり、薬物療法による治療効果の判定も、したがって骨病変によらざるを得ない。しかしながら、骨転移の臨床像は多岐にわたりその正確な定量は困難な

ことが多い。現在までに、その定量化の試みも行なわれてはいるが^{12,19)}、現時点では、再現性などの点において多施設により追試または確認されたものは認められない。各国の前立腺癌研究グループにより骨病変の効果判定基準が提唱されているが (Table 5~7) 二方向測定可能病変として正確な病変の変化をとらえることは不可能である。即ち、PRの条件として、

NPCP²⁰⁾では、破骨性病変については、その再石灰化（複数病変が存在する場合は少なくともそのうちの1箇所）を認めること、また、骨シンチグラムにて uptake の異常を認める場合は、その数のうち半数以上の病変において uptake の減少が認められることを必要条件としている。この基準に関しては、WHO を初め、多くの施設の基本理念と大差を認めないが、acid-phosphatase を判定基準に加味するかどうか、また、効果持続期間を基準に加味するかどうかの点で、差異が生じ、各施設間の成績の正確な比較を困難なものにしている。Table 5~7 に示したように acid-phosphatase については、NPCP²⁰⁾では、その正常化を骨転移巣を PR と判断するための必要条件としているが、他の多くの group では、これを独立した parameter と判断し必ずしも骨病変の効果判定と結びつけた取り扱いはしていない。また、WHO の提唱した基準²⁾では、一定の病状が小さくとも4週間以上続くことを効果判定の条件としているが、EORTC⁷⁾では、必ずしも4週間以上と規定せず、少なくとも2つの時点で、と規定、その他の基準では、持続期間については、効果判定の条件とはしていないものが大勢を占める。

以上の点を鑑み、本稿では、骨病変の変化の表現法としては、NPCP のものに準じ、acid-phosphatase については、後述のように独立した parameter として取り扱うこと、また、効果判定の要素には、前述のように奏効期間を加味しないこととする。即ち、CR；破骨性骨病変は、そのすべてが再石灰化すること、造骨性病変は、消失することが骨シンチグラムでも確認されること。PR；破骨性病変では1カ所以上の部位でその再石灰化が認められること、造骨性病変では、病変個所の半数以上が骨シンチグラム上 uptake の減少を示すこと。NC；破骨性病変に関しては、明らかな病変の進行を示さない。また、造骨性病変については、骨シンチグラム上、病変の増悪をみないこと。PD；X-P または、骨シンチグラム上、明らかな新病変の出現か、または、25%以上の病変の増大を認めた場合。

ここで、WHO²⁾の提唱しているように、骨病変の圧迫変化や骨折、あるいは、それらの改善像は、必ずしも病変そのものの病状を表現するものではないので単独では、効果の判定の parameter とはしないとするのが妥当であると思われる。

以上のように、骨病変を、前立腺原発巣と同様に、小山・斉藤班の基準²⁾という“測定可能病変”と“測定は不可能だが評価は可能な病変”の中間に位置する

別項として、ここでは扱うこととする。しかし Citrin らの提唱^{12,19)}するような骨シンチグラムの digital model 化や、CT、NMR などでの正確な病変の二方向測定が可能となれば、近い将来、別項としてではなく、測定可能病変として他の病変と同様に扱うことができる可能性は少なくないと思われる。

血清 Acid-phosphatase (AP) または、Prostatic Acid-phosphatase (PAP) の評価法

血清 AP または PAP の値は特に進行前立腺癌では、その病状の進退と良く相関することが知られている^{21,22)}。Luckacs ら²²⁾によれば、radioimmunoassay (RIA) による PAP の診断上の精度は、前立腺癌全体では、sensitivity 60%, specificity 94%, また stage D に限ると、sensitivity 94%, specificity 94%である。したがって、各国の前立腺癌研究グループでは、血清 PA (または PAP) の値を効果の判定の parameter のひとつとして扱っている。ここで問題となるのは、1) 単独で扱うか、それとも骨転移巣の評価と複合して扱うか、2) 効果判定の基準はどうするか。以上の2点であろう。NPCP²⁰⁾では、前述のように AP を単独の parameter とはせず、骨病変 CR、および PR の必要条件として AP の正常化をあげている。disease stable の条件としては、AP の減少（必ずしも正常化する必要はない）をあげており、また、AP 単独では PD の parameter とはしていない。また、NCI-VA²³⁾ グループの基準では、AP を前立腺癌治療効果の direct parameter としてとりあげているが、この値が正常化した場合のみを PR とし、単独で悪化しても PD としない方針をとっている。EORTC⁷⁾のグループは前値が異常の場合、50%以上の減少を PR、本邦 Zoladex グループ²⁴⁾や Jones ら²⁵⁾は正常化を PR、また、Citrin ら¹⁹⁾は異常前値の50%以上の減少、または正常化が3カ月以上続いた場合は、response ありと判断している。このように AP (PAP) を parameter とした場合の判定基準は原発巣あるいは骨病変の判定基準に増して、各施設間での差異が大きい。Paulson ら⁵⁾は、血清 AP 値の変動と患者の生存率を比較しているが、明らかに、血清 AP 値が正常化した群と正常化しなかった群では、前者がより長く生存していること、また、50%以上減少したが正常化しなかった群と50%以上減少しなかった群では、生存率に有意な差異を認めなかったと報告している。したがって、血清 AP (PAP) 値が正常化した場合と、50%以上減少したが

正常化しない場合とでは、効果判定上有意な差異が存在することになる。本稿では前立腺癌に、より特異的である PAP のみについて採用することとする。他に prostatic antigen や γ -seminoprotein といった腫瘍マーカーも近い将来効果判定の parameter になる可能性が考慮される。以上より次のように PAP の評価法を設定する。CR; 異常前値が正常に復した場合、PR; 異常前値が50%以上の改善を呈するが、正常値にまでは復さなかった場合。NC; 異常前値が50%未満の改善か、25%未満の増悪を呈した場合。PD; 異常前値が25%以上増加するか、正常前値が異常値になった場合。

上記のごとく定めるが、測定値が正常と異常の境界領域にあり確かな判断が困難な場合は、時期を変えて数回測定することにより確認すべきである。

Stable Disease (SD) について

NPCP は、前立腺癌効果判定基準作製にあたり stable の category を新たに設けた²⁵⁾。この category は、WHO²⁾ や小山・斉藤³⁾ の判定基準における no change とは異なった意味を含むものである。即ち、病勢の不変を意味するものではなく、病勢進行の阻止を意味するものである。したがって、この category が適要となる症例は、治験開始前まで進行しつつある病勢 (progressing disease) を有する必要があるわけである²⁷⁾。NCI-VA group²³⁾ では、progressing disease の徴候として、転移による骨疼痛の増強、骨シンチグラムによる病変の増悪、血清 AP 値の上昇、前立腺癌によると考えられる体重減少、貧血や血液凝固異常の増悪などをあげている。stable の基準の要点は、これらの進行しつつある病

勢の阻止が一定期間以上続くことにある。NPCP の分析¹⁰⁾によれば、stable に属する患者の生存率は、ほぼ PR に属する患者群のそれに近似しており、この category の有用性を強調している。Table 8 に主なグループの stable disease の criteria をまとめて示した。本稿では、進行する病勢を有する症例群に関して stable の category を適要することとし、NC の状態が4週間以上持続した場合を stable として登録することとする。stable を治療効果としてとらえる試みに対しては反面、前立腺癌のような slow growing な腫瘍は、“たとえ治療には反応しなくともこの範疇に入り易く、また、同様の理由から生存率も見かけ上は延長したものとなる²²⁾” との意見もある。この category の有用性については、今後の症例の蓄積による検討が必要である。

Subjective Response

前立腺癌のように真の意味での評価可能病変が少ない疾患では、腫瘍の進展に伴う患者の症状および全身状態の評価も治療薬剤の有効性の検討には不可欠のものとなる。NPCP²⁰⁾ グループでは、このような subjective parameter として、体重の増減、諸症状および performance status を採用し、他の objective parameter の評価の際の必要条件として総合的な評価に加えている。例えば、CR の条件として、objective parameter の消失とともに、10%以上の体重減少を認めず、諸症状および performance status の増悪を呈さないこととしている。1978年に提唱された志田ら²⁰⁾の判定基準は objective parameter と subjective parameter を合わせて点数制に組み立てたものであるが、それぞれの parameter が薬効に寄与する

Table 8. Stable disease.

NPCP ²⁰⁾	{ No, new lesion, No measurable lesions increased >25% PA decreased Bone lesions do not worsen Hepatomegaly do not increased >30% No weight loss >10%, or worsen PS }
POA ³⁰⁾	No change in bone or other lesions for ≥ 3 months, and no progression of symptoms.
MSKCC ¹¹⁾	<25% decrease or increase in tumor size or biochemical abnormalities for >3 months.
NCI-VA ²³⁾	Absence of PR or PD for a minimum of 4 months.
EORTC ⁷⁾	Not adopt

Table 9. Subjective criteria.

1) <u>Performance status :</u>	
Remained the same, Declined, Improved	
<u>Pain :</u>	
None, No response, Improved	
Soloway, M.S., et al. ¹⁴⁾	
2) <u>Performance status :</u>	
Improvement by at least one level of the performance status scale of ECOG,	
<u>Bone Pain :</u>	
1 - no pain; 2 occasional nonnarcotic analgesic required;	
3 - occasional narcotic analgesic required; 4 frequent oral	
narcotics required, 5 - parenteral narcotics required.	
Paulson, D.F., et al. ⁵⁾	
3)	
Serial measurement of performance status, bone pain, body weight and hemoglobin	
Improvement	Decrease of 1 in performance or bone pain or Increase >5% in body weight or increase >2g/dl in hemoglobin maintained for at least 3 months. All other clinical parameters remaining unchanged.
Deterioration	Increase of 1 in performance or bone pain or Decrease of >5% in body weight or Decrease of >2g/dl in hemoglobin level or significant new disease related symptom maintained for at least 3 months or death
Stable	No increase or decrease in performance, bone pain, body weight or hemoglobin level. No new symptoms. All maintained for at least 3 months.
Asymptomatic	No symptoms throughout study period. Only evidence of disease abnormal bone scan(± abnormal acid phosphatase).
Citrin, D.L., et al. ¹⁹⁾	
4) (i) Complete or partial relief of pain as measured by the patient's analgesic requirement; (ii) improvement in micturition symptoms such as dysuria and urgency; (iii) improvement in performance status.	
Kuss, R., et al. ¹⁵⁾	
5) 1. improvement in pain; 2. improvement in appetite; 3. weight gain; 4. return of retention not treated by transurethral resection.	
Jones, M.A. and Williams, G. ²⁵⁾	

度合いを客観的に評価する方法が存在しない限り、この方法で真の治療効果を判断することは、多少の無理が伴うことになる。WHO²⁾を始め今日用いられている効果判定基準の多くは、subjective parameter と objective parameter とを独立させて評価している。Table 9 に、主なグループの効果判定基準をまとめたが、あまり詳細な区分をしすぎても対象が客観的傾向の強いものだけに、実際応用においては、無意味と

なる可能性がある。本稿では、parameter の改善、不変、増悪の、三つの category 分類にとどめ、その parameter としては、(1) 転移病巣に由来する疼痛、(2) 原発巣に由来する排尿障害に基づく症状、および(3) ECOG の提唱する performance status の三点とすることとした。NPCP が採用している体重の増減に関しては、他の不確定要素⁵⁾の介入が多く parameter としては適切ではないと考えたい。

病変が複数臓器にわたる場合の奏効度 (Definition of Overall Response)

病変が複数の臓器にわたって存在する場合は、各 parameter ごとの効果をそれぞれの規定に従って判定し、その組み合わせによって総合判定をすべきである。総合判定の方法に関しては、WHO²⁾ および小山・斉藤班の基準が³⁾、適切と考えられる。即ち、CR; 各 parameter がすべて CR に該当するもの。PR; 各 parameter がすべて PR か、または、CR, PR, NC が混在するときは、CR+PR の数が NC の数と同じかまたは多い場合。NC; 各 parameter がすべて NC かまたは、NC の数が CR+PR の数より多い場合。PD; 各 parameter のいずれかが PD の場合と定める。ここで、用いられる parameter とは、一般に規定されている測定可能病変に加えて前立腺原発巣、骨転移巣、血清 PAP 値とする。他に評価は可能だが測定は不可能な病変については、WHO の基準²⁾ に規定されているようにたとえそれが NC であっても総合判定の際に PR を NC に格下げする要素とはしないが、他の病変がすべて CR でも、当該病変が NC であれば、総合判定は PR とすると規定する。また、前項の subjective response は、総合判定の要素とはせず、全く別個に扱い記載することとする。

奏 効 期 間

本稿では WHO²⁾、小山・斉藤班³⁾ が提唱するような、奏効期間を各 parameter の奏効度判定要素とはしないこととした。それは、固型癌、それも前立腺癌のように特に slow-growing な腫瘍の場合には、いたずらに、治験期間の延長と試験手技の複雑化をきたしかねないと考えられたからである⁴⁾。ただし、stable の判定には奏効期間の要素が必要であることは前述し

たごとくである。また、奏効度判定とは別に、得られた奏効の持続期間を測定評価することは、この種の臨床試験には不可能であり、時として、単なる奏効度判定よりは奏効期間の比較が重要なこともある。特に phase III study では、生存率を比較することと同様に奏効期間の比較は重要である。

本稿では、したがって、小山・斉藤班の基準³⁾ にあるように、治療開始年月日、初めて明らかな腫瘍縮小を認めた年月日、50%以上の縮小に達したと思われる年月日、完全消失と認めた年月日、一度縮小した病変が初めて明らかな増大を示すか、新病変が出現した年月日を記載することにより、CR の期間、PR の期間、NC (または stable) の期間を算定記載するものとする。

ま と め

前立腺癌の病態の特殊性から本疾患に対する薬物療法の効果の判定は、WHO²⁾ や小山・斉藤班³⁾ の提唱する判定基準のみでは不十分である⁴⁾。そのために実際には各研究グループが独自の判定基準を設け、それに従って研究をすすめている。その主なものが、NPCP, EORTC, VACCG などの判定基準であるが、本邦においては現時点では適切な効果判定基準は提唱されておらず、主に NPCP や小山・斉藤班の基準を複合的に用いているのが現状である。しかし、Yagoda ら¹¹⁾ が指摘するように、同一症例をこれら代表的な判定基準を用いて評価するとそれぞれの判定結果にかなりの差異が生ずるという矛盾に直面する。

本稿では、効果判定に必要な parameter ごとに判定し、もしその判定手段に確立されたものがなく、複数の手段が暫定的に行なわれている場合については、その方法ごとの判定結果を列記し、そのうえで総合判定をすることを提案した。また、subjective response は、これら objective response とは別個に取り扱う

Table 10. Methods and measurability.

Parameter	Measurable		E valuable
	Bidimensional	Unidimensional	
Prostate	CT, Echo. NMR	Digital rectal exam. RUG	
Bone metastasis	CT, NMR Bone scan with a digital model		Regular X-ray Bone scan
Tumor markers	-----PAP-----		

Subjective parameters	
{	Symptoms
	PS
Determination of Overall Response	

Table 11. Results of treatment of prostatic carcinoma by LH-RH analogues.
(Objective Response)

Case	Primary		Bone	Others		PAP	Overall Response	Duration of Response (wks)
	Bidimens	Unidimens Eval.		Bidimens	Unidimens Eval.			
1) K. N.	NC		NC			CR	stable	43+ α
2) Y. N.	PR		PR		PR	PR	PR	18
3) M. O.	PR		PD			CR	PD	
4) H. M.	PR		NC	CR		CR	PR	49+ α
5) S. K.	PR					CR	PR	42+ α
6) Z. N.	PR		NC				PR	26
7) S. M.	MR		PD			PD	PD	
8) K. A.	PR		NC				PR	12+ α
9) R. S.	NC						stable	16+ α
10) B. Y.	PR						PR	90+
11) T. A.	NC		NC			CR	stable	44+ α
12) T. A.	PR						PR	32+ α
13) S. T.	PR	OR (digital exam.)					CR	100+ α
14) S. W.	PR						PR	80
15) I. S.	NC						stable	72+ α
16) H. K.	PR		NC				PR	28
17) Y. K.	NC		NC			NC	stable	8
Response rate	$\frac{11}{17}=64.7\%$		$\frac{1}{10}=10\%$	$\frac{2}{2}=100\%$		$\frac{6}{8}=75\%$	CR+PR $\frac{10}{17}=58.8\%$ CR+PR+stable $\frac{15}{17}=88.2\%$	

こととし、評価の結果に主観的要素の混入を可及的避けようと試みた。また、効果持続期間を、効果判定の条件とはせず、別に記載評価するようにしたのも、そうすることにより、多少、分析を追加することで、同一症例に対して各グループの判定基準に従った判定を、しなすことが可能であり、その結果、公平な施設間の比較が可能となるものと考えたからである。

最後に、東京大学泌尿器科での最近の LH・RH analogues による治療成績をここで提案した判定基準に従って評価した結果を Table 10, 11 に示した。本稿で提唱した効果判定基準の妥当性を論議する際の一資料となれば幸いである。

稿を終えるにあたり、本論文を御校閲下さった東京大学教授、新島端夫先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Karnofsky DA ; Clinical evaluation of anti-cancer drugs, Cancer chemotherapy. GANN Monograph 2: 223~231, 1967
- 2) WHO handbook for reporting results of cancer treatment. WHO offset publication No. 48 WHO, Geneva, 1979
- 3) 小山善之：固型がん化学療法直接効果判定基準，癌の薬物療法開発と効果判定。齊藤達雄編，pp. 115~127，リアライズ社，東京，1985
- 4) 赤座英之・小磯謙吉・新島端夫：各種臓器癌における効果判定「泌尿器」同上，pp 401~408
- 5) Paulson DF, Berry WR, Cox EB, et al Treatment of metastatic endocrine-unresponsive carcinoma of the prostate gland with multiagent chemotherapy: Indicators of response to therapy. J Natl Cancer Inst 63: 615~622, 1979
- 6) 泌尿器科・病理，前立腺癌取り扱い規約。日本泌尿器科学会，日本病理学会編金原出版，東京，1985
- 7) Smith PH, Suciu S, Robinson MRG, et al . A comparison of the effect of diethylstilbestrol with low dose estramustine phosphate in the treatment of advanced prostatic cancer: Final analysis of a phase III trial of the European Organization for Research on Treatment of Cancer. J Urol 136: 619~625, 1986
- 8) Chisholm GD : Chapter fifteen Prostate, Urology. pp. 223~246, Heinemann, London, 1980
- 9) Van Oosterom AT, Akaza H, Hall R, et al: Response criteria phase II/phase III invasive bladder cancer. Development in bladder cancer, pp. 211~222, Alan R Liss INC, New York, 1986
- 10) Slack NH, Mittelman A, Brady MF, et al : The importance of the stable category for

- chemotherapy treated patients with advanced and relapsing prostate cancer. *Cancer* 46 : 2393~2402, 1980
- 11) Yagoda A, Watson RC, Natale RB, et al: A critical analysis of response criteria in patients with prostatic cancer treated with cis-diamminedichloride platinum II. *Cancer* 44: 1553~1562, 1972
 - 12) Citrin DL, Cohen AL, Harberg J, et al: Systemic treatment of advanced prostatic cancer: Development of a new system for defining response. *J Urol* 125: 224~227, 1981
 - 13) Beckley S, Wajzman IZ, Slack NH, et al: Chemotherapy in metastatic, hormone refractory prostatic cancer using chlorambucil in combination with prednisolon versus conjugate, prednimustine (LEO 1031). *Urol* 17: 446~448, 1981
 - 14) Soloway MS, Dekernion JB, Gibbons RP, et al: Comparison of estramustine phosphate and vincristine alone or in combination for patients with advanced, hormone refractory, previously irradiated carcinoma of the prostate. *J Urol* 125: 664~667, 1981
 - 15) Kuss R, Khoury S, Richard F, et al: Estramustine phosphate in the treatment of advanced prostatic cancer. *Br J Urol* 52: 29~33, 1980
 - 16) Mukamel E, Nissenkorn I, Servadio C: Early combined hormonal and chemotherapy for metastatic carcinoma of prostate. *Urol* 16: 257~260, 1980
 - 17) Guinan P, Bush I, Ray V, et al: The accuracy of the rectal examination in the diagnosis of prostate carcinoma. *New Engl J Med* 303: 499~503, 1980
 - 18) Kimura A, Nakamura S, Niizuma M, et al: Quantitative analysis of ultrasonogram of the prostate. *J Clin Ultrasound* 14: 501~507, 1986
 - 19) Citrin DL and Hogan TF: A phase II evaluation of adriamycin and cis-platinum in hormone resistant prostatic cancer. *Cancer* 50: 201~206, 1982
 - 20) Soloway MS, Beckley S, Brady MF, et al: A comparison of estramustine phosphate versus cis-platinum alone versus estramustine phosphate plus cis-platinum in patients with advanced hormone refractory prostate cancer who had had extensive irradiation to the pelvis or lumbosacral area. *J Urol* 129: 56~61, 1983
 - 21) Klein LA and Shapiro P: Role of acid phosphatase measurement in management of prostatic cancer. *Urol* 6: 550~553, 1981
 - 22) Luckacs B, Cohen L, Coloby P, et al: A quoi peut servir le dosage radio-immunologique des phosphatases acides prostatiques? *Jd' Urol* 91: 211~214, 5198
 - 23) Ihde DC, Bunn PA, Cohen MH, et al: Effective treatment of hormonally-unresponsive metastatic carcinoma of the prostate with adriamycin and cyclophosphamide. *Cancer* 45: 1300~1310, 1980
 - 24) Zoladex 共同研究グループ, LH・RH analogue ICI 118630 連日皮下投与による前立腺癌内分泌療法. *泌尿紀要* 32: 1475~1488, 1986
 - 25) Jones MA and Williams G: The non-hormone chemotherapy of prostatic cancer. *Br J Urol* 52: 127~130, 1980
 - 26) Schmidt JD, Johnson DE, Scott WW, et al: The national prostatic cancer project. Chemotherapy of advanced prostatic cancer, evaluation of response parameters. *Urol* 7: 602~610, 1976
 - 27) Murphy GP: Cancer of the prostate. *Cancer* 32: 1089~1091, 1973
 - 28) Coune A: Carcinoma of the prostate, In: Randomized trials in cancer: A critical review by sites, pp. 389~409, MJ Staquet, Ed New York, Raven Press, 1978
 - 29) 志田圭三・松本恵一・島崎 淳・ほか: 前立腺癌における抗癌剤の臨床効果判定基準の提唱. *西日泌尿* 40: 869~877, 1978
 - 30) Muss HB, Howard V, Richard F II, et al: Cyclophosphamide versus cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil in advanced prostatic cancer: A randomized trial. *Cancer* 47: 1949~1953, 1981

(1986年12月22日迅速掲載受付)